



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Carcinoma pavimento-celular oral em jovens: a propósito de um caso clínico

Ana Cristina Antunes Vitorino

Janeiro'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Carcinoma pavimento-celular oral em jovens: a propósito de um caso clínico

Ana Cristina Antunes Vitorino

Orientado por:

Prof. Dr. Carlos Zagalo

Janeiro'2017

RESUMO

O carcinoma pavimento-celular oral é a neoplasia oral maligna mais frequente (corresponde a 80 a 95% de todas as neoplasias malignas da cavidade oral) sendo a língua a região mais afectada. Ocorre principalmente em homens entre os 60 e os 70 anos de idade e está fundamentalmente associada ao consumo de tabaco e/ou álcool. Nas últimas décadas tem havido um aumento do carcinoma pavimento-celular oral, particularmente entre a população mais jovem (abaixo dos 40 anos), não consumidora de tabaco e/ou álcool.

Pela raridade e complexidade destes casos e pelos escassos estudos na população portuguesa é descrito um caso de carcinoma pavimento-celular da língua num homem jovem que foi tratado no Departamento de Cabeça e Pescoço do “Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil” (IPOLFG), Portugal.

Também se pretendeu fazer uma comparação entre os carcinomas pavimento-celulares orais associados ao vírus do papiloma humano com os carcinomas pavimento-celulares não associados a este vírus, uma vez que o vírus do papiloma humano aparenta ser um factor de risco pertinente em jovens que não fumam nem bebem. Discutiu-se ainda o modelo de carcinogénese molecular e genética e as diferenças destes dois tipos de tumores.

Alertou-se ainda para a relevância dos biomarcadores no diagnóstico, no prognóstico, no tratamento e no seguimento destes doentes havendo necessidade de se estabelecerem orientações para sustentarem uma decisão terapêutica.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavras-chave: Cancro da cabeça e pescoço; Carcinoma pavimento-celular oral; Vírus do papiloma humano; adultos jovens; biomarcadores

ABSTRACT

Oral Squamous Cell Carcinoma is the most frequent malignant neoplasm of oral cavity and the tongue is the most affected location. It occurs mainly in men within their sixth and seventh decades of life and it is associated with significant tobacco and alcohol consumption. In past decades these cases are increasing in incidence among young people below 40 years old who are non smokers and non drinkers which may be associated to different etiologies like human papillomavirus.

There are few studies about this subject on Portuguese population so we describe a case of tongue squamous cell carcinoma arising in a young man who was treated in “Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil” (IPOLFG), Head and Neck Department, Portugal.

We compared human papillomavirus associated tumours with non human papillomavirus associated tumours and discussed the molecular and genetic carcinogenesis of these tumours.

We also wanted to show that biomarkers may provide important diagnostic, prognostic, treatment and follow-up information for the management of patients with OSCC. The case also illustrates the need for approved management guidelines in such a challenging clinical scenario.

This work expresses the opinion of the author.

Keywords: Head and neck cancer; Oral squamous cell carcinoma; Human papillomavirus; young adults; biomarkers

Índice

1. Introdução:	7
2. Caso clínico:	8
3. Discussão:	10
3.1 Etiologia:	11
3.2 Fisiopatologia:	12
3.3 Diagnóstico:	15
3.4 Prevenção:	17
3.5 Tratamento:	17
3.6 Prognóstico:	19
4. Agradecimentos:	21
5. Bibliografia:	21
6. Anexos:	23

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AJCC/UICC => American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control

ADN => ácido desoxirribonucleico

ARN => ácido ribonucleico

ASCO => American Society of Clinical Oncology

CCP => cancro da cabeça e pescoço

CDK => cyclin-dependent kinase

CPC => carcinoma pavimento-celular

CPCCO => carcinoma pavimento-celular da cavidade oral

CPCCP => carcinoma pavimento-celular da cabeça e pescoço

CPCO => carcinoma pavimento-celular oral (engloba cavidade oral e orofaringe)

CPCOF => carcinoma pavimento-celular da orofaringe

IPOLFG => Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil

MAPK => mitogen-activated protein kinase

mARN => Ácido ribonucleico mensageiro

p16 => proteína 16

PAAF => Punção Aspirativa por Agulha Fina

PCR => Polymerase chain reaction

pRb => proteína do retinoblastoma

PTEN => phosphatase and tensin homolog

rtPCR => real time PCR

TCGA => The Cancer Genoma Atlas

TNM => tumour size (T); presence or absence of metastasis in cervical lymph nodes (N); presence or absence of distant metastasis (M)

VPH => vírus do papiloma humano

VPH+ => positividade na análise do ADN do VPH

VPH- => negatividade na análise do ADN do VPH

1. Introdução:

Os CCP correspondem a um grupo heterogêneo de neoplasias que podem advir da mucosa da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe, seios perinasais e doutras localizações do trato aerodigestivo superior¹. Destes, o tipo histológico mais comum é o CPC que corresponde a 80 a 95 % de todas as neoplasias orais^{1,2,3}. Os bordos laterais e os dois terços anteriores da língua são as regiões mais afetadas representando 25-50% de todos os casos de CPCO². É a 6ª neoplasia mais frequente a nível mundial^{1,6,10,12,14} sendo que no Sul e Sudeste asiático é a 1ª ou 2ª neoplasia maligna mais frequente⁴.

Nos países ocidentais, o CPCO afeta principalmente homens, na casa dos 60 a 70 anos, com consumo de tabaco e/ou álcool^{3,14}. No entanto, a incidência do CPCO associado ao tabaco e/ou álcool tem vindo a diminuir na população em geral², mas o número de casos de CPCO, particularmente de CPCOF, em jovens abaixo dos 40 anos que não consomem tabaco nem álcool tem aumentado, o que leva a pensar em diferentes etiologias em relação à população mais idosa^{1,2,3,4,5,12,14,18}. O VPH surge então como um fator de risco, principalmente a estirpe 16, e é responsável por aproximadamente 25% dos casos de CCP, particularmente de CPCOF em cerca de 60% dos casos¹. Cerca de 4-13% dos casos de CPCO ocorrem em jovens abaixo dos 45 anos³.

Em estudos recentes onde se efetuou sequenciação genómica (TCGA) a mais de 300 doentes com CPCCP identificaram-se mutações nos genes e oncogenes supressores tumorais comprometendo a regulação de vias moleculares, a integridade do genoma e a diferenciação celular podendo representar os eventos dominantes na carcinogénese⁶. As vias moleculares implicadas na transformação maligna do CPCCP associado ao VPH são diferentes das do CPCCP não associado ao VPH^{1,6}, como será discutido mais à frente neste trabalho.

A aparência típica do CPCO em jovens manifesta-se por úlcera, geralmente com placas esbranquiçadas (leucoplasia) e áreas avermelhadas. A dor local não é comum, sendo que outros sintomas podem ser a disfagia, a perda de peso e a otalgia (26,5%, 26,6% e 37,5%, respetivamente) mas parecem estar relacionados com o tamanho e a localização anatómica do tumor^{17,19}.

De acordo com o TNM, 67% dos CPCO em jovens encontram-se no estadio III ou IV (estadio T precoce e estadio N avançado)^{8,14}. As metástases dos nódulos linfáticos associadas ao VPH são geralmente quísticas^{14,18}. O CPCCP VPH+ é geralmente não

queratinizado, mal diferenciado e basalóide. As células têm núcleos hipercromáticos, escasso citoplasma, com aumento da razão nucléolo/núcleo e núcleo/citoplasma e marcada atividade mitótica¹⁴.

Existem vários métodos de deteção do VPH, nomeadamente a PCR; a rtPCR; a Hibridização in situ; os anticorpos contra epítomos do VPH; a imunohistoquímica. Porém, o gold standard é a deteção do mARN do oncogene E6 em amostra de tecido congelado por PCR¹⁸. A identificação doutros biomarcadores nomeadamente da p16 quando associada à análise do VPH dá informação se é uma infeção oncogénica activa¹¹, sendo também útil para se encontrar um tumor orofaríngeo primário^{1,11,12,14}.

Tradicionalmente, o CPCO é tratado com ressecção cirúrgica e quimiorradioterapia adjuvante pós-operatória quando indicado. Os estádios precoces são tratados com cirurgia e têm prognóstico favorável. Nos tumores avançados utiliza-se cirurgia combinada com quimiorradioterapia pós operatória¹². A quimiorradioterapia isolada está reservada para doentes com tumores irressecáveis e doentes que não podem ser submetidos a cirurgia^{4,8,20}.

A incidência do CPCO em jovens tem aumentado nas últimas décadas. Como na população portuguesa não existem muitos estudos sobre o tema o objetivo deste trabalho é abordar-se a temática do CPCO em jovens, tendo como exemplo um caso clínico que foi tratado no Departamento de Cabeça e Pescoço do “Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil” (IPOLFG), Portugal. Pretende-se ainda fazer uma comparação entre os CPCO associados ao VPH com os não associados ao VPH uma vez que nos jovens este tipo de neoplasia não se associa aos factores de risco clássicos e o VPH é um fator de risco pertinente. As referências utilizadas neste trabalho tiveram como base uma pesquisa bibliográfica essencialmente da PubMed que decorreu de Setembro de 2016 a Janeiro de 2017 com as palavras-chave “Cancro da cabeça e pescoço”; “Carcinoma pavimento-celular oral”; “Vírus do papiloma humano”; “Adultos jovens”; “Biomarcadores”.

2. Caso clínico:

Um indivíduo de 27 anos, branco, de nacionalidade portuguesa queixou-se ao seu dentista de uma úlcera no bordo lateral da língua à esquerda que foi pela primeira vez notada 2 semanas antes. O doente não tinha outras alterações sensitivas na área afetada nem quaisquer outros sintomas. Os antecedentes pessoais do doente não eram relevantes

(negou consumos de tabaco e de álcool, negou comportamentos sexuais de risco). Também negou antecedentes familiares relevantes, nomeadamente casos de cancro oral na família.

Ao exame objetivo havia uma lesão nodular branca com superfície rugosa no bordo lateral da língua à esquerda com aproximadamente 6×3 mm que era firme ao toque. No exame extra oral não foram detetados nódulos linfáticos palpáveis nem havia assimetria facial notória. Clinicamente a orofaringe não tinha alterações.

A biópsia incisional confirmou o diagnóstico de CPC, bem diferenciado, queratinizado, ulcerado.

A ecografia da lesão revelou uma lesão de 6×4 mm. A ecografia à tiróide revelou adenomegalias no pescoço à esquerda uma com 16×10 mm de hilo preservado e a outra com 10×9 mm, com forma suspeita. A tiróide não tinha alterações. O estadiamento foi T1N0M0. Vide **Figura 1**.

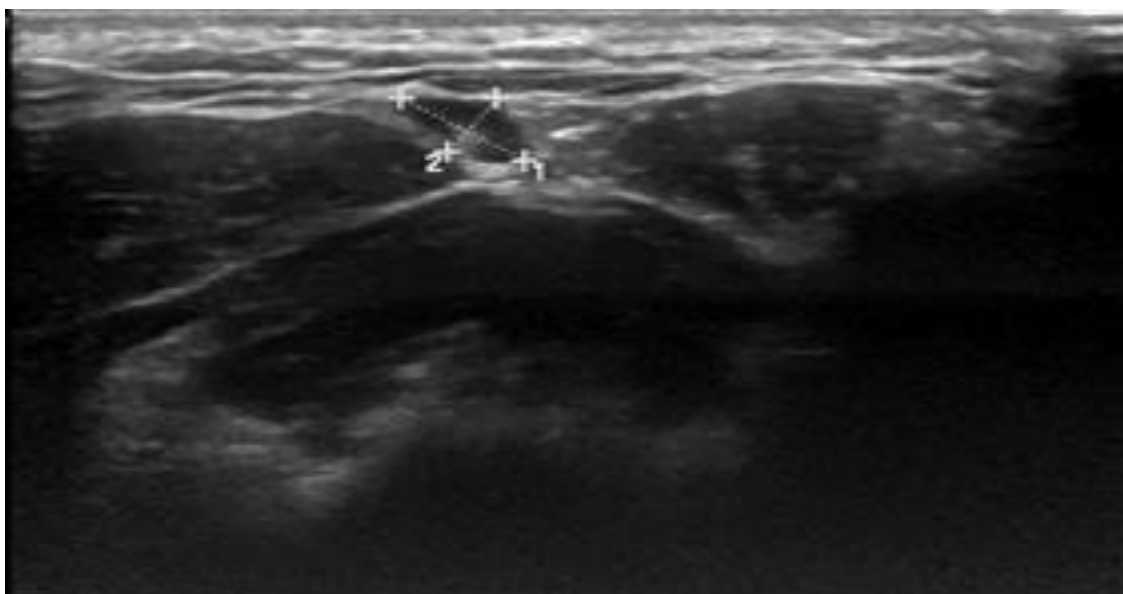


Figura 1: Ecografia da lesão. 1 – 6 mm. 2 – 4 mm.

O doente foi submetido a hemiglossectomia esquerda com disseção ganglionar selectiva homolateral supraomohióideia.

Foram enviadas para análise as peças operatórias das celulectomias (nível I, nível II, nível III, nível IV e nível V) e a peça operatória da tumorectomia lingual. Os gânglios linfáticos não apresentavam metástases e a lesão da língua era um CPC invasivo, moderadamente

diferenciado. Vide **Figura 2**. A excisão foi completa e não se observaram invasões vasculares por células neoplásicas.

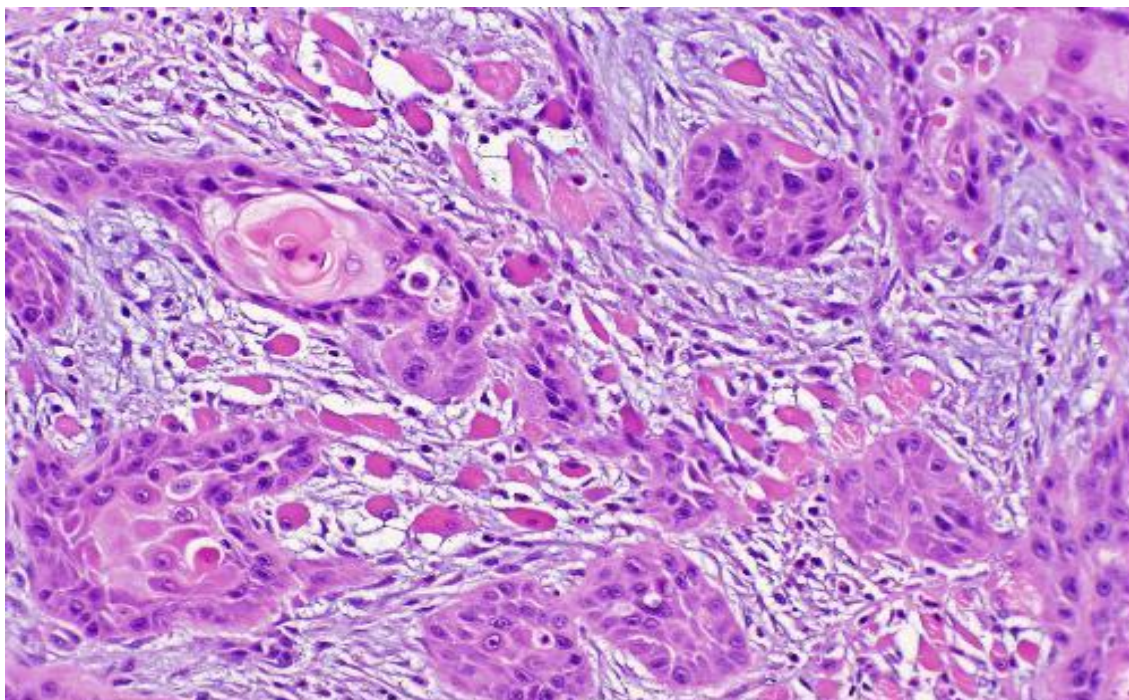


Figura 2: Histologia da lesão (Hematoxilina/Eosina; amplificação 400x)

Não se realizou terapêutica adjuvante nem decorreram complicações pós-operatórias. Não houve sinais de recorrência 36 meses após o tratamento.

3. Discussão:

Este caso de CPCO foi tratado com sucesso, no entanto, existem várias questões que se podem levantar. O IPOLFG trata casos de cancro do Centro e do Sul, nomeadamente, Lisboa, Alentejo, Algarve e ainda Madeira e Açores, abrangendo uma população de 5,059,432. Alguns doentes tiveram o diagnóstico e tratamento do CPCO no estadio I nos hospitais da sua área de residência e, portanto, os estudos que possam ser feitos a nível do IPO poderão ser limitados por uma população não representativa². A discrepância na prevalência do CPCO em jovens de acordo com vários estudos pode ser devido a factores regionais, socioeconómicos, culturais de diferentes populações e também pela raridade desta patologia em jovens (amostras pequenas e a probabilidade de estudos enviesados), assim como pelos métodos de deteção³. Na população portuguesa estes estudos são escassos sendo necessário um maior número de estudos para melhor se compreender estes casos.

3.1 Etiologia:

Nos doentes abaixo dos 40 anos, como neste caso, os fatores de risco clássicos não podem ser considerados se os doentes não estiveram expostos aos carcinogêneos o tempo suficiente para haver transformação maligna. Alguns estudos referem que o consumo de tabaco por mais de 21 anos resulta de elevado risco de CPCO e, se muitos doentes começaram o consumo na adolescência (geralmente por volta dos 16 anos) acumularam mais de 21 anos de consumo e têm risco aumentado de desenvolver CPCO⁴. Neste caso têm de ser considerados outros fatores de risco para ter ocorrido a displasia epitelial oral.

Nas últimas décadas, houve uma diminuição do cancro oral associado ao tabaco devido a campanhas de sensibilização para a descontinuação tabágica e um aumento de jovens, especialmente mulheres não fumadoras (18-44 anos) que tinham CPCO^{4,10,18}. Estes factos, associados ao risco oncogénico principalmente do VPH 16 no carcinoma do colo do útero lançaram a hipótese de que o VPH podia ser um fator de risco para o CPCO^{4,18}. A infeção por VPH oral é detetada em 3-5% dos adolescentes e 5-10% dos adultos¹⁸ mas fica por esclarecer se a história natural, o tempo médio de infeção ou os fatores de risco para a infeção persistente por VPH oral diferem dos associados à infeção anogenital.

Aproximadamente 50% dos doentes com CPCOF são positivos para o VPH-16, contrastando com o CPCCO onde apenas 20% dos doentes são VPH-16 positivos^{4,8} o que pode ser por os tecidos epiteliais da cavidade oral diferirem dos tecidos epiteliais da orofaringe. As causas do aumento de CPCOF VPH+ nos indivíduos jovens devem-se às rápidas mudanças a nível dos comportamentos tabágicos e sexuais durante os últimos 20 anos nomeadamente mudança das “normas” sexuais (indivíduos com 6 ou mais parceiros sexuais têm 5 vezes maior risco; início idade sexual precoce e sexo oral desprotegido nas gerações mais jovens); o facto de haver menos estudos de cancros associados ao tabaco em jovens também torna mais visíveis os cancros VPH+^{4,11,18}. Neste caso, apesar de aparentemente não haver comportamentos de risco dever-se-ia ter pedido a análise do VPH. O CPCO associado ao VPH constitui assim uma entidade clínica, epidemiológica, histopatológica, genética e molecular distinta^{1,3,11,12,14,16}. Vide Anexos – **Tabela 1**.

As síndromes que podem estar envolvidas nos CCP, como a síndrome de Cowden, causado por mutações do PTEN, e a disqueratose congénita são raras mas podem ajudar a esclarecer a genética e o desenvolvimento da doença em indivíduos jovens sem fatores de risco conhecidos⁵. Há risco aumentado de CPCCP em jovens com familiares de 1º grau afectados⁵ e parece haver uma predisposição genética para o desenvolvimento de cancro

numa idade jovem, particularmente em doentes que não fumam nem bebem⁴. Foi demonstrado que a fragilidade cromossômica (causada p.e. por metilação) é mais frequente na população jovem, e pelo contrário os ganhos ou perdas de material genético (p.e. deleção do CDKN2A) são mais frequentes na população mais velha⁴. Neste caso poder-se-ia ter feito um estudo genético para despistar eventuais alterações cromossômicas uma vez que aparenta ser um caso esporádico.

3.2 Fisiopatologia:

O modelo de carcinogénese a nível molecular do CPCCP VPH- é diferente do modelo do CPCCP VPH+. Um achado universal na sequenciação genómica do CPCCP é a de que os tumores que são negativos para o ADN do VPH têm duas vezes mais mutações do que os positivos para o ADN do VPH, isto sugere que nos tumores VPH- a ausência do efeito oncogénico do VPH requer a acumulação de aberrações genéticas múltiplas com efeito sinérgico para despoletar a transformação maligna^{6,15}.

No CPCCP VPH-, a perda da região 9p21 é a alteração cromossômica mais frequente e ocorre precocemente. O principal efeito desta perda é a deleção do CDKN2A^{6,15}. Em resposta ao sinal mitogénico os complexos ciclina D1 CDK4/CDK6 são ativados, o que fosforila a pRb e causa a libertação de E2F. o E2F induz a ciclina E e a fosforilação do Rb pela ciclina E-CDK2 o que inicia a fase S. O inibidor do complexo ciclina D1-CDK4 e complexo ciclina D1-CDK6 é a p16 que é codificada pelo CDKN2A. A expressão da p16 medeia a senescência e a diferenciação¹². Para além das alterações genéticas, a inativação do P16 ocorre frequentemente por outros mecanismos como o silenciamento epigenético através da hipermetilação, o que resulta na inativação da p16 em aproximadamente 80% dos casos de CPCCP VPH-^{1,6,12}. As deleções cromossômicas do CDKN2A estão geralmente associadas à amplificação do gene da ciclina D1 (CCDN1 na região 11q13), o que poderá ser um alvo terapêutico^{6,15}. Um segundo mecanismo de controlo do ciclo celular ocorre durante a fase G2 quando o ADN se replicou e os erros da replicação são reparados. A proteína envolvida na reparação dos erros e do dano do ADN é a p53 que geralmente é mantida em concentrações baixas pela MDM2, que medeia a sua degradação proteossômica. Os tetrâmeros de p53 atuam em resposta ao stress e induzem a expressão da p21 que inibe vários complexos ciclina-CDK o que pára o ciclo celular. A p53 também é um regulador da apoptose e de muitas funções celulares sendo um alvo e estando inativada em muitos cancros¹². Cerca de 60-80% dos CPCCP contêm a mutação do gene da p53 localizado na região 17p13^{12,15}. A inativação do TP53 também

pode ocorrer por outros mecanismos que incluem a sobreexpressão ou amplificação da MDM2⁶. O EGFR é um recetor de superfície celular que está frequentemente ativado no CPCCP e despoleta a ativação das vias de sinalização Ras/Raf/MAPK e PI3K/Akt que resultam na proliferação celular^{6,7,10}. A ativação do PI3K também pode ocorrer através de mutações do PI3KCA ou pela perda do PTEN. A perda do gene supressor tumoral PTEN (10q23.3) resulta numa falência em desativar a via PI3K e é observado em aproximadamente 10% dos casos de CPCCP^{6,7,12}. Nos tumores VPH+ a mutação ou amplificação do PI3KCA é mais frequente do que nos tumores VPH-⁷. Vide **Figura 3**. Vide Anexos – **Tabela 2**.

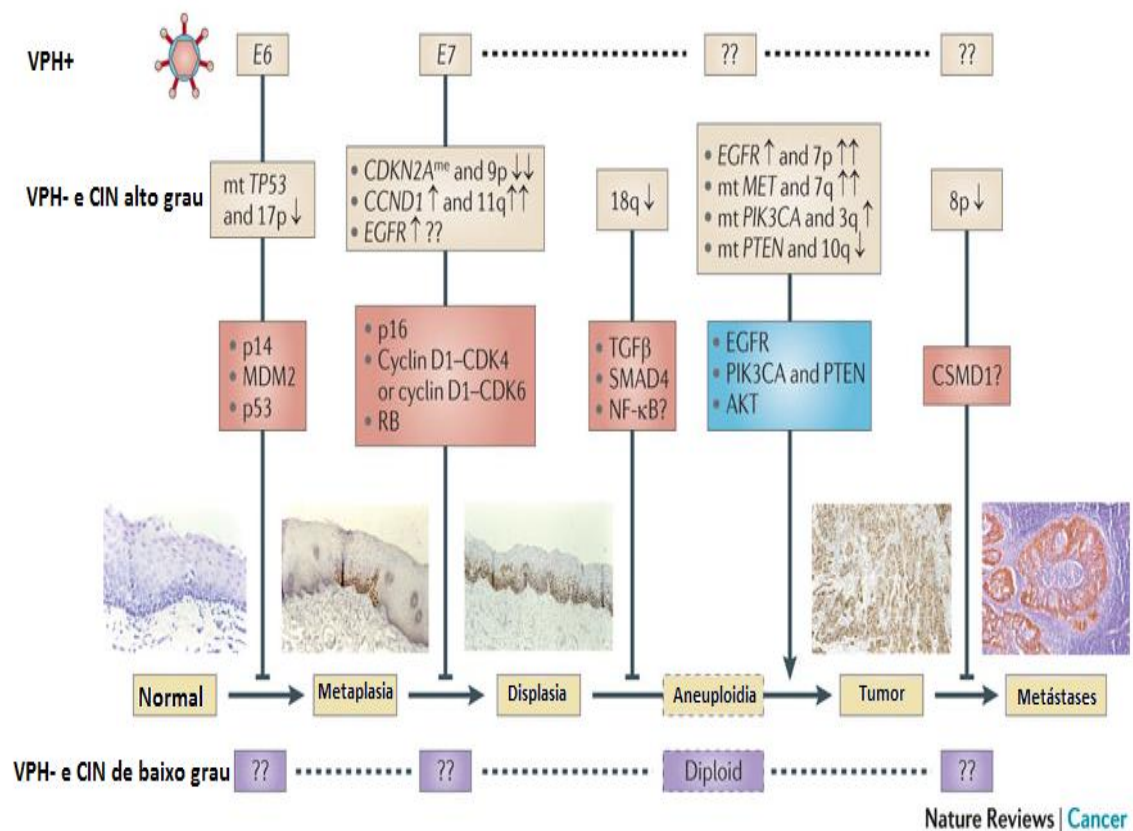


Figura 3: Proposta de modelo de carcinogénese molecular para o CPCCP segundo Leemans et al¹²

Outro achado importante é a perda de heterozigotia nos cromossomas 3p, 9p e 17p que parece ocorrer na displasia, o que aparentemente reflete carcinogénese precoce, enquanto outras alterações nos cromossomas 11q, 4q e 8 estão tipicamente presentes nos carcinomas o que provavelmente corresponde a uma fase mais tardia da carcinogénese. Usando estes marcadores genéticos em conjunto com as mutações do TP53 foi demonstrado que em pelo menos 35% dos casos o CPCO está rodeado por epitélio com

alterações genéticas. Este epitélio tem uma aparência macroscópica normal, mas tem displasia histológica. São uma importante origem de recorrência locais e de segundos tumores primários¹². Vide **Figura 4**.

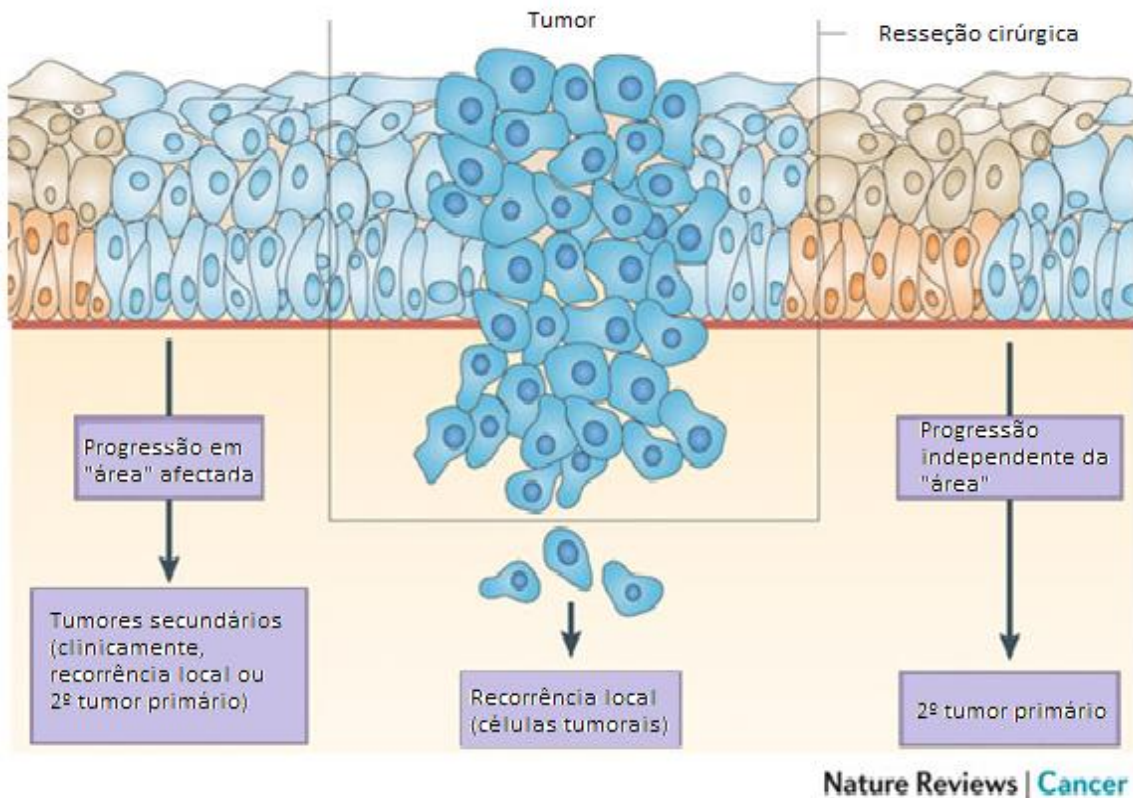


Figura 4: Potencial para recorrência e para segundos tumores primários de acordo com Leemans et al¹²

Já no CPCO VPH+, assim que uma célula é infetada as oncoproteínas virais E6 e E7 são integradas no genoma celular e a sua expressão altera a função do genoma hospedeiro. As oncoproteínas virais E6 e E7 inativam ou degradam a p53 e a pRb e promovem proteínas celulares envolvidas na carcinogénese (BAK, telomerase, INK4A, E2F, ciclinas A e E, WAF1 e KIP1)¹². A oncoproteína E7 do VPH inativa a pRb e induz a sobreexpressão da p16 havendo afeção do ciclo celular, proliferação e transformação maligna^{1,14,18}. A oncoproteína E6 do VPH induz a degradação proteossômica da p53^{12,18}. Estes defeitos acumulam-se no genoma das células infetadas o que leva à imortalização e à instabilidade genómica pela inativação do controlo e dos mecanismos reguladores da apoptose celular, do ciclo celular e da reparação do ADN¹². Vide **Figura 5**.

(T1-2, N2-3) podendo este facto ser explicado por maior proporção de jovens com diagnóstico tardio ou por maior agressividade da doença. Muitos estudos consideram que em indivíduos jovens estes tumores são pior diferenciados e infiltrativos e têm grande invasão perineuronal⁸.

As metástases dos nódulos linfáticos associadas ao VPH são geralmente quísticas, encontram-se a vários níveis e sofrem mudanças de volume^{14,18} o que parece simular o crescimento e comportamento da célula parental. Particularmente, diminuem de volume antes do tratamento e aumentam após a radiação. Estas oscilações têm implicações quer no estadiamento pré-clínico e no risco de complicações do tratamento devido a maior exposição de tecido viável à radiação¹⁴. A linfadenopatia no pescoço não se consegue distinguir de um linfoma ou de uma linfadenite supurativa ou de um carcinoma e, por isso, a p16 deve ser incluída para o diagnóstico diferencial de uma massa no pescoço ou de uma lesão na orofaringe^{14,18}.

A identificação de biomarcadores relevantes pode ajudar no conhecimento da carcinogénese destes tumores, ajuda no diagnóstico/deteção do tumor primário, ajudam na justificação da decisão terapêutica e no desenvolvimento de terapêuticas conservadoras e no prognóstico¹⁰. Embora o tratamento do CPCO não requeira a análise do VPH, está a ser recorrente em doentes com CPCO^{1,14}. O gold standard para a deteção do VPH é a deteção do mARN do oncogene E6 por PCR em amostra de tecido congelado, sendo que este método não é muito exequível por rotina pelas condições técnicas inerentes ao método^{14,18}. No entanto, a deteção do ADN do VPH associado a CPCO sozinha não nos dá evidência suficiente de que a origem foi viral porque não diferencia uma infeção transitória de uma infeção ativa que leve a transformação maligna¹¹.

A sobreexpressão da p16 é importante para determinar a inativação do pRb causada pela E7 do VPH¹⁴ mas pode haver elevação da p16 não relacionada com o VPH (p.e. inativação mutacional do pRb). Uma estratégia aceite e eficiente é realizar-se PAAF de metástases cervicais para análise do VPH por PCR associadas a análise da p16 por imunohistoquímica para se encontrar um tumor orofaríngeo primário^{1,11,12,14} dando informação sobre uma infeção oncogénica activa¹¹. Se p16+/VPH16- ver outros VPH que possam estar a causar a infeção. Pode ainda associar-se a deteção do VPH à deteção de vias genéticas alteradas (mutação TP53 / expressão BCL2 aberrante / sobreexpressão EGFR) porque estas vias podem atuar individualmente ou em conjunto sendo importantes para o prognóstico¹⁸. O EGFR é um marcador importante em adição à análise do VPH

que identifica doentes de alto risco com tumores VPH+¹⁸ que precisem de uma abordagem mais radical.

3.4 Prevenção:

A prevenção primária consegue-se através da educação da população para a diminuição dos principais factores de risco nomeadamente a redução do consumo de tabaco, de álcool e dos comportamentos sexuais de risco, e através das idas regulares ao médico e/ou ao dentista. O aumento do CPCOF VPH+ leva a que haja interesse por parte de empresas farmacêuticas na formulação de vacina(s) específica(s) para estes casos¹¹, no entanto, atualmente só estão disponíveis 2 vacinas no mercado para prevenção do cancro do colo do útero cujo alvo é a mesma estirpe oncogénica relacionada com o CPCO, a estirpe 16. A vacina quadrivalente Gardasil (contra as estirpes 6, 11, 16 e 18, que foi introduzida em Portugal em 2014) e a vacina bivalente Cervarix (contra as estirpes 16 e 18, que existe noutros países). Ambas são capazes de promover uma resposta imunitária e diminuir a incidência de infeções por VPH-16 e 18⁴. Porém, têm de ser feitos estudos adequados para ver se as vacinas para o cancro do colo do útero diminuem a incidência do cancro oral causado pelo VPH, nomeadamente a estirpe 16.

A prevenção secundária passa pela vacina terapêutica (para diminuir o risco de recorrência locorregional e metástases à distância) mas ainda não se encontra no mercado¹⁸.

3.5 Tratamento:

Apesar dos avanços no conhecimento da carcinogénese do CPCCP e das inovações cirúrgicas, da quimioterapia e da radioterapia, as taxas de sobrevida não melhoraram em 40 anos. É necessário aprofundar os conhecimentos e apostar-se numa medicina terapêutica personalizada promovendo o desenvolvimento de novas terapêuticas. O uso da sequenciação genómica e da análise das mutações permite uma oportunidade para a implementação clínica de terapêutica individualizada no CPCCP⁶. No entanto, a ideia de uma medicina terapêutica personalizada precisa de ser ajustada a áreas onde a sequenciação genética não é possível.

Devemos considerar a hipótese de diferentes tratamentos uma vez que o tratamento convencional (cirurgia e quimioradioterapia) pode ter sequelas nomeadamente ao nível da respiração, da deglutição, da fala, sendo muito debilitante para indivíduos tão jovens apesar de neste caso a cirurgia ter sido a melhor abordagem uma vez que a lesão era

pequena e os tratamentos adjuvantes também comportarem riscos. O doente deve continuar o seguimento e estar atento a possíveis sinais e sintomas.

A cirurgia trans oral está a emergir para o tratamento de CPCOF em estadios mais precoces. Esta cirurgia minimamente invasiva tem baixa morbimortalidade e excelentes outcomes a nível funcional. A FDA já aprovou o seu uso em T1 e T2 da orofaringe, sendo que os doentes com CPCOF VPH+ são os candidatos ideais para esta cirurgia uma vez que são jovens, têm baixo T inicial e têm maior sobrevida a longo prazo¹⁴. Mesmo a leucoplasia oral deve ser tratada independentemente de já haver ou não displasia¹².

O tecido utilizado para corrigir os defeitos causados pela cirurgia foi melhorado com o uso de tecido com características idênticas às do tecido do órgão nativo. Enxertos do antebraço radial permitem reconstruir defeitos da cavidade oral e da faringe de maneira a não impedir a musculatura de desempenhar as funções articular e gustatória. A reconstrução de defeitos da mandíbula pode ser corrigida com retalhos tirados da crista ilíaca ou da fíbula, com excelentes resultados estéticos e funcionais¹⁵.

As sequelas da disseção do pescoço diminuem com procedimentos menos radicais como a disseção seletiva em que apenas uma região anatómica com maior probabilidade de conter metástases nos gânglios linfáticos é removida¹⁵.

A quimioradioterapia adjuvante é recomendada no estadio III ou IV, na presença de margens cirúrgicas positivas, na presença de infiltração vascular ou perineuronal, envolvimento gânglios linfáticos ou disseminação extracapsular²⁰ pois aumenta o controlo locorregional⁴.

As células tumorais do CPCO VPH+ são mais radiosensíveis do que as do VPH-, sendo que este facto pode ser atribuído a múltiplos fatores, nomeadamente à diminuição da degradação da p53 pela E6, o que resulta da reativação da p53 o que aumenta a apoptose. Além disso, as células VPH+ parecem ser menos hipóxicas do que as células VPH-, o que resulta de um fenótipo mais radiosensível. Especula-se se os doentes VPH+ devam ser tratados de modo diferente do que os doentes VPH-, uma vez que são mais radiosensíveis (ao usar-se quimioradioterapia pode estar-se a sobretratar e a causar toxicidade desnecessária)¹, no entanto, atualmente o tratamento é idêntico^{1,14}.

Na terapêutica combinada, estudos foram feitos em relação a quimioterapia de indução pois pensava-se ter um papel na preservação da função em doentes jovens com CPCO.

No entanto, a ASCO em 2012 sugeriu que não havia nenhuma vantagem em termos de aumento da taxa de sobrevida em fazer-se a quimioterapia de indução antes da quimiorradioterapia pós-operatória ou em relação a quimiorradioterapia isolada, uma vez que se observou 30% de recorrência da doença com metástases à distância assumindo-se que a quimioterapia de indução seleciona subpopulações com doença mais agressiva⁴.

Em termos de novas terapêuticas, o agente desmetilante 5-azacitidina demonstrou reposição da p16⁶; os adenovírus a conter p16 estão a ser estudados assim como os inibidores da CDK4⁶. Os adenovírus foram também desenvolvidos para se replicarem seletivamente com o intuito de restabelecer a p53 normal. Um exemplo é o ONIX-015 que foi construído com a deleção da proteína E1b e não prolifera em células normais, mas tem a capacidade de proliferar em células tumorais deficientes em p53, já foi aprovado para tratamento do CPCCP na China^{6,15}. Como mais de 90% das células do CPCCP expressam EGFR, esta via representa a via terapêutica mais validada até à data, sendo útil a utilização de anticorpos monoclonais contra o domínio extracelular do EGFR (Cetuximab) que inibem a interação com o ligando e a proliferação celular. No entanto, só tem 13% de resposta se usado isoladamente. Além disso tem efeito tóxico quando em conjunto com cisplatina ou paclitaxel mas efeito sinérgico em associação com a radioterapia^{6,15}. O favopiridol (inibidor de CDK) reprime a transcrição de ciclina D, induzindo a paragem do ciclo celular entre a fase G2 e M e entre a fase G1 e S, e induz a apoptose independentemente da p53 mas ainda se encontra em estudo¹⁵.

Uma descalada do tratamento pode ser conseguida reduzindo a dose de radioterapia quando se faz quimiorradioterapia ou usar radioterapia e inibidores da EGFR ou só radioterapia em vez de quimiorradioterapia ou cirurgia primária com ou sem tratamento adjuvante em vez de se começar logo com radioquimioterapia¹⁴.

3.6 Prognóstico:

A sobrevida para o cancro oral é abaixo dos 50% aos 5 anos e não houve melhorias nas últimas décadas apesar dos avanços terapêuticos^{9,10}, pois uma quantidade importante destes tumores são diagnosticados num estadio avançado e têm metástases ganglionares¹⁰.

Variáveis como idade, comorbilidades, imunossupressão, estado nutricional, estadiamento (TNM), localização tumoral, expressão oncogénica, marcadores proliferativos (p.e. EGFR) foram estabelecidos como marcadores prognósticos

independentes para o cancro oral^{4,9}. Destas variáveis prognósticas, o estadio ao diagnóstico é a mais importante nos casos de CPCO, de tal modo que tumores mais avançados estão associados a maior mortalidade. O estadio do tumor é mais afetado pela biologia (grau de diferenciação) do que pelo atraso no diagnóstico⁹. É necessário desenvolver-se um novo sistema de classificação para os CPCOF VPH+, que contemple parâmetros anatómicos (TNM) e parâmetros não anatómicos para combinar o estadio com fatores não anatómicos¹⁶. Neste caso, como o estadio é T1N0M0, o indivíduo é jovem e não tem fatores de risco assume-se um bom prognóstico.

Em termos de comportamento e progressão, o CPCO em jovens tem maior agressividade e pior prognóstico (maior probabilidade de terem metástases nos gânglios linfáticos e de terem tumores em estadios mais avançados) comparado com os doentes mais idosos³. No entanto, o controlo locorregional do CPCO tem aumentado devido a ressecções cirúrgicas mais agressivas facilitadas por modernos métodos de reconstrução e avanços nas terapêuticas adjuvantes. A sobrevida a 3 anos e a sobrevida livre de doença aumenta significativamente quando se adiciona quimioterapia à radioterapia. A recorrência locorregional e a morte por CPCO também são diminuídas com o tratamento combinado, no entanto, a ocorrência de metástases à distância não se altera¹⁸.

O CPCO VPH+ tem melhor prognóstico quando comparado com o VPH- uma vez que responde melhor à terapêutica^{11,13,14}. Estudos demonstraram que o VPH é um forte e consistente preditor da sobrevida, independentemente da estratégia terapêutica utilizada (cirurgia, radioterapia, quimioradioterapia, quimioterapia de indução) com sobrevida a 5 anos em doentes com tumores VPH+ de 75-80% vs 45-50% em doentes com tumores VPH-¹³. Além disso, têm menos doença locorregional ao fim de 3 anos após o tratamento devido à maioria destes doentes não ter consumo tabágico¹. As metástases à distância permanecem a principal causa de morte nestes doentes¹. O risco de morte e recorrência aumentam significativamente com o consumo de tabaco (aumenta 1% por cada maço/ano adicional)¹³.

A ausência de mutações da p53 está associada a maior sobrevida e o aumento da p16 a melhor prognóstico. O aumento da sobrevida nestes casos pode não ser resultado da positividade para o VPH per se mas ser resultado da ausência de mutações no gene da p53 uma vez que a deleção CDKN2A é responsável por pior prognóstico nos doentes VPH-¹⁴. A sobreexpressão do EGFR nos tumores da cavidade oral em adultos jovens predispõe a pior prognóstico com consequente diminuição da sobrevida⁴.

4. Agradecimentos:

Dedico este trabalho à minha família por toda a paciência e compreensão que tiveram. Não posso deixar de agradecer também ao Prof. Dr. Carlos Zagalo pela sua disponibilidade e atenção.

5. Bibliografia:

1. Spence, T., Bruce, J., Yip, K. W., & Liu, F. F. (2016). HPV associated head and neck cancer. *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers8080075>
2. Albuquerque, R., et al. (2011). "Oral tongue squamous cell carcinoma (OTSCC): alcohol and tobacco consumption versus non-consumption. a study in a Portuguese population." *Brazilian Dental Journal* **22**(6): 517-521.
3. Santos, H. B. P., et al. (2016). "Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis." *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*: e151-e156.
4. Majchrzak, E., et al. (2014). "Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature." *Radiol Oncol* **48**(1): 1-10.
5. Toner, M. and E. M. O'Regan (2009). "Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 1." *Head Neck Pathol* **3**(3): 246-248.
6. Mountzios, G., Rampias, T., & Psyrri, A. (2014). The mutational spectrum of squamous-cell carcinoma of the head and neck: targetable genetic events and clinical impact. *Ann Oncol*, **25**(10), 1889–1900. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu143>
7. Michmerhuizen, N. L., Birkeland, A. C., Bradford, C. R., & Brenner, J. C. (2016). Genetic determinants in head and neck squamous cell carcinoma and their influence on global personalized medicine. *Genes & Cancer*, **7**(5–6), 182–200. <https://doi.org/10.18632/genesandcancer.110>
8. Mesquita, J. A., Cavalvanti, A. L., Nonaka, C. F. W., Godoy, G. P., & Alves, P. M. (2014). Clinical and histopathological evidence of oral squamous cell carcinoma in young patients: systematized review. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, **50**(1), 67–74. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442014000100010>
9. Seoane-Romero, J.-M., Vázquez-Mahía, I., Seoane, J., Varela-Centelles, P., Tomás, I., & López-Cedrún, J.-L. (2012). Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Med Oral Patol Oral Cir Bucal. Jan Medicina Oral S. L. C.I.F. B Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **17**(17)(966893361), 35–40. <https://doi.org/10.4317/medoral.17399>
10. Belobrov, S., Angel, C., Wiesenfeld, D., & McCullough, M. (2016). Histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in nonsmokers and nondrinkers. *Translational Research in Oral Oncology*, **1**(0), 1–10. <https://doi.org/10.1177/2057178X16647973>
11. Ndiaye, C., Mena, M., Alemany, L., Arbyn, M., Castellsagué, X., Laporte, L., Trottier, H. (2014). HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16 INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology*, **15**, 1319–1331. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70471-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70471-1)

12. Leemans, C. R., Braakhuis, B. J., & Brakenhoff, R. H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 11(1), 9–22. <https://doi.org/10.1038/nrc2982>
13. Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tân, P. F., Gillison, M. L. (2010). Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 363(1), 24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>
14. Del Mistro, A., Bussu, F., Lupato, V., Baboci, L., Almadori, G., Da Mosto, M. C., & Paludetti, G. (2013). New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 33(2), 77–87.
15. Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A., & Sidransky, D. (2001). Head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 345(26), 1890–1900.
16. Huang, S. H., Xu, W., Waldron, J., Siu, L., Shen, X., Tong, L., O’Sullivan, B. (2015). Refining American joint committee on cancer/union for international cancer control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*, 33(8), 836–845. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6412>
17. Kuriakose, M., Sankaranarayanan, M., Nair, M. K., Cherian, T., Sugar, A. W., Scully, C., & Prime, S. S. (1992). Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *European Journal of Cancer. Part B: Oral Oncology*, 28(2), 113–120. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(92\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0964-1955(92)90038-3)
18. Marur, S., D’Souza, G., Westra, W. H., & Forastiere, A. A. (2010). HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6)
19. Myers, J. N., Elkins, T., Roberts, D., & Byers, R. M. (2000). Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 122(1), 44–51. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(00\)70142-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(00)70142-2)
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (consultado a 15 de Janeiro)

6. Anexos:

	CPCCP VPH+	CPCCP VPH-
Incidência	a aumentar	A diminuir
Etiologia	Sexo oral	Tabaco e álcool
Idade	Abaixo dos 60 anos	Acima dos 60 anos
Mutações TP53	Raras	Frequentes
Localização anatómica	Amígdalas e base da língua	Epitélio superficial
Histologia	Não queratinizado	Queratinizado
Estadio	Tx, T1-2	Variável
Prognóstico	Bom	Mau

Tabela 1: Diferenças entre tumores VPH+ e tumores VPH- no CPCCP^{12,18}

Localização cromossoma	Gene
Genes Supressores tumorais	
9p21	<i>CDKN2A</i>
10q23	<i>PTEN</i>
17p13	<i>TP53</i>
18q21	<i>SMAD4</i>
Oncogenes	
3q26	<i>PIK3CA</i>
7p11	<i>EGFR</i>
7q31	<i>MET</i>
11q13	<i>CCND1</i>

Tabela 2: Genes frequentemente alterados e respetiva localização cromossômica no CPCCP¹²